

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Über die Bedeutung von halbsynthetischen
Penicillinen bei chirurgischen Erkrankungen**

Eckhard/Horstmann

Aus der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
München rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. G. Maurer

Über die Bedeutung von halbsynthetischen Penicillinen
bei chirurgischen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eckhard Horstmann

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof.Dr. G. Maurer
Correferent: Prof.Dr. R. Zenker
Dekan: Prof.Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung: 19.4.66

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Seite

A. Allgemeiner Teil	
1. Geschichtliches über Penicilline	1
2. Halbsynthetische Penicilline	
a) Propicillin	2
b) Oxacillin	7
c) Ampicillin	8
B. Chirurgie und Antibiotica insbesondere halbsyn- thetische Penicilline	12
C. Eigene Untersuchungen	18
D. Zusammenfassung	33
E. Literaturverzeichnis	34
F. Lebenslauf	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Allgemeiner Teil

1. Geschichtliches über Penicilline

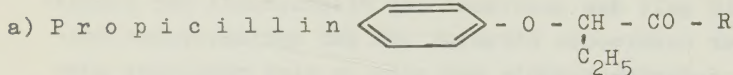
Seit der Entdeckung des Penicillins durch Fleming im Jahre 1928 und der Erkenntnis seiner revolutionierenden Bedeutung in der Medizin galt das Interesse der Wissenschaft der Aufklärung seiner chemischen Struktur und der synthetischen Herstellung. Außerdem bemühte man sich um eine möglichst gute Anpassung an die Erfordernisse einer einfachen und wirksamen Therapie. Auhagen und Walter (5) nennen folgende Kriterien der Beurteilung: neben der antibakteriellen Wirksamkeit die Resorbierbarkeit, die Verteilung im Gewebe, die Stabilität bei saurem pH und die Ausscheidung durch die Niere. Daneben weisen Scholtan und Mitarbeiter (71) und Kinitz (43) auf die wesentliche Bedeutung des Grades an Eiweißbindung hin, den die Substanz mit dem Eiweiß des Serums und des Gewebes eingeht.

Ein Schritt, das Penicillin den oben genannten Forderungen anzupassen, wurde von Behrens (11) 1948, dann von Brandl und Margreiter getan. Es gelang ihnen, durch Zusätze zur Nährlösung die Biosynthese des Penicillins zu beeinflussen. So entstand durch Einbau einer monosubstituierten Essigsäure in das Penicillinmolekül das Penicillin V. Durch seine Widerstandskraft Säuren gegenüber wurde einem Nachteil des Pen.G abgeholfen und der Urahn der Oralpenicilline geschaffen. Die Möglichkeiten der Biosynthese waren jedoch damit erschöpft und erst Batschelor und Mitarbeiter (8) setzten den Markstein einer völlig neuen Entwicklung durch den Nachweis und die Isolierung des Stammkörpers aller Penicilline, der 6-Aminopenicillansäure aus Nährlösungen des Pilzes *Penicillium chrysogenum* im Jahre 1959.

Nun wurde es möglich - besonders nachdem Kaufmann und Bauer (40) eine rationelle Methode der Darstellung aus Penicillin G fanden - eine große Reihe von halbsynthetischen Penicillinen, ausgehend von der 6-Aminopenicillansäure (6-APS), durch

Acylierung mit Phenoxycarbonsäuren chemisch herzustellen. So entstanden auch Propicillin, Oxacillin und Ampicillin als Oralpenicilline.

2. Halbsynthetische Penicilline



Propicillin ist das Kaliumsalz der α -Phenoxy-n-propyl-penicillansäure. Es entsteht durch Acylierung der 6-APS mit D/L- α -Phenoxybutyrylchlorid und ist eine Mischung von zwei optisch aktiven Formen, die verschiedene biologische Wirkung haben.

Die Säurestabilität ist gut, jedoch etwas geringer als die des Penicillin V. Das leicht wasserlösliche Antibiotikum wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und erzeugt einen Serumspegel, der etwa zwei- bis viermal so hoch liegt als der des Pen.V und etwa proportional der Dosis ansteigt. Dem hohen Serumspegel entsprechend liegt auch der Gewebsspiegel bei gleicher Dosis höher als der des Phenoxyethylpenicillins (Pen.V). Innerhalb von zwölf Stunden werden im Durchschnitt 28% in aktiver, konzentrierter Form durch die Nieren ausgeschieden (Pen.V 22%). Die antibakterielle Aktivität grampositiven, penicillinsensiblen Keimen gegenüber ist um die Hälfte bis zwei Drittel geringer als beim Pen.G, dem parenteral angewandten Benzylpenicillin und ca. halb so wirksam wie das Pen.V. Die Wirkung bei penicillinasebildenden Staphylokokken ist jedoch vier- bis fünfzehnmal so groß. Dies beruht auf der relativen Penicillinaseunempfindlichkeit des Propicillins, da die Induktion der Penicillinasebildung stärker ist als bei den klassischen Penicillinen. Die Eiweißbindung im Serum liegt bei ca. 85%, im Gewebe bei etwa 65%. (Für Pen.V bei etwa 57% bzw. 55%) (5,71,10,2)

Die Wirkung eines Antibiotikums hängt davon ab, wie hoch die Konzentration am Ort des Angreifens, also meist im Gewe-

be, ist. Dieser Gewebsspiegel¹⁾ hängt vom Serumspegel ab; letzterer wieder von der Größe der Dosis, die der Patient erhält. Bei oralen Penicillinen schwanken diese Werte wegen der unterschiedlichen, individuell verschiedenen Resorptionsbedingungen schon bei Gesunden stark. Bei Erkrankungen des Magen-Darmtraktes (auch auf Grund von Verdauungsstörungen durch das Mittel selbst -62-) ist die Aufnahme herabgemindert.

Penicilline werden im Körper lose an Eiweißkörper gebunden. Etwa entsprechend dieser Eiweißbindung wurde in vitro bei Zusatz von Humanserum ein Wirkungsabfall beobachtet. (Dieses gilt nicht bei penicillinasebildenden Staphylokokken)

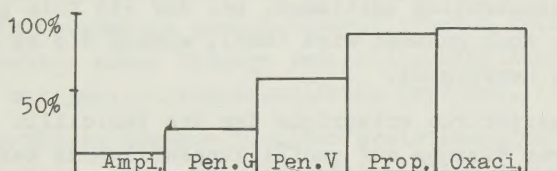


Abb. 1 Die Eiweißbindung verschiedener Penicilline in %.
(Nach Werten von Scholtan und Mitarb. -71-)

Propicillin ist nur zu ungefähr einem Sechstel in freier Form im Serum vorhanden (s.o.). Die Festlegung der Dosis sollte unter Berücksichtigung all dieser Gegebenheiten stattfinden (71,43,62,85)

Nach einmaliger oraler Gabe erreicht der Wert des Propicillins im Blut nach etwa zwei Stunden sein Maximum und fällt dann gemäß der Nierenfunktion mehr oder weniger schnell ab, so daß nach sechs bis acht Stunden keine wirksame Konzentration mehr im Körper vorhanden ist. Sollen weniger sensible

1.) Scholtan und Schmid (71) bestimmten bei Mäusen den Gewebsspiegel für Binotal. Danach gleichen sich nach einiger Zeit die Spiegel des nicht an Eiweiß gebundenen Medikamentes in Blut und Serum völlig aus. Später lag der Wert im Gewebe höher, da die Niere schneller ausschied, als vom Gewebe nachströmte.

Keime gehemmt werden, ist diese Grenze natürlich schon eher erreicht. Die Dosis kann sich also nicht nach den Maximalwerten richten (62). (Nach Auhagen und Mitarb.-2-)

Als Anhalt für den zeitlichen Verlauf des Serumspiegels seien hier einige Werte aus der Arbeit von Auhagen und Mitarb.(2) zitiert. Nach oraler Gabe von 400 000 E = 280 mg = 2 Tabl. lag der Durchschnittswert nach einer Stunde etwas über 3 δ /ml, nach zwei Stunden 2,3 δ /ml, nach vier Stunden 0,65 δ /ml. Nicht an Eiweiß gebunden ist davon ein Sechstel. Ein Beispiel für die große Schwankungsbreite ist der Untersuchung von Naumann (62) entnommen. Nach vier Tabletten = 800 000 E lag der höchste Wert bei 14 δ /ml, der niedrigste bei 2,2 δ /ml. Mit der Reihenverdünnungsmethode läßt sich nun die Konzentration bestimmen, bei der ein Keim getötet oder gerade noch gehemmt wird (MHK), woraus die zu applizierende Dosis hervorgeht.

Das Wirkungsspektrum entspricht dem des Penicillin G, jedoch mit stärkerer Wirkung auf penicillinasebildende Keime. Bei penicillinsensiblen, also penicillinasenegativen Bakterien liegt die MHK im Durchschnitt etwa dreimal so hoch wie beim Pen.V (2). Nach Naumann (62) liegen MHK und Bactericidiewerte in absolut vergleichbarer Größenordnung. Williamson und Mitarb. (88) fanden bei Streptokokken annähernd die gleichen Hemmwerte. Auhagen und Mitarb.(2) fanden bei Staphylokokken ohne Penicillinaseproduktion in 75% der Fälle eine zwei- bis dreifache Wirkungsminderung, bei 25% gleiche Wirksamkeit wie beim Pen.V.

Ein Teil der Staphylokokken ist gegen eine Therapie mit Pen.G resistent, weil er in der Lage ist, ein Ferment zu bilden, die Penicillinase, die den empfindlichen β -Lactamring des Penicillins aufspaltet und es dadurch unwirksam macht. Deshalb kann man bei diesen Keimen nicht mehr von einer MHK (minimalen Hemmkonzentration) sprechen (2), denn nach kürzerer oder längerer Zeit wird das Antibiotikum von der gebildeten Penicillinase inaktiviert, und das Bakterien-

wachstum geht weiter. Als Maß für die Unempfindlichkeit läßt sich die Bakteriostase benutzen (2). Beim Penicillin nur kurz, dauert sie beim Propicillin und dem Stamm Staph. aur. "18" bis zu zwei Stunden. Dies bedeutet, daß leicht und vereinzelt auch mittelresistente Staphylokokken noch erreicht werden (2). Dies ist besonders wichtig im Hinblick auf den in chirurgischen Häusern besonders ins Gewicht fallenden Hospitalismus, auf resistenten Staphylokokken beruhend, dem nur schwierig beizukommen ist, es sei denn durch die auf Maurer zurückgehende Antibiotika-Schaukeltherapie.

Auf die ungleich stärkere Wirkung gegen Penicillinasebildner als Pen.G und Pen.V weisen auch Morrison (59), Naumann (62), Wallmark (84) hin. Interessant ist der Hinweis auf die Wirkung bei Mischinfektionen von penicillinempfindlichen und penicillinresistenten penicillinasebildenden Keimen oder die Superinfektion eines Trägers penicillinasebildender Staphylokokken mit penicillinempfindlichen Erregern. (2,83).

Da in der Klinik Erreger in allen Resistenzlagen vorkommen, ist es wichtig, etwas über die zahlenmäßige Zusammensetzung zu erfahren. Haas (35) testete 706 Staphylokokkenstämme im Blättchenverfahren. 36% waren penicillinempfindlich. Von den restlichen 452 Stämmen hemmte in einer Konzentration von 3 E/ml Pen.V 28,3%, Propicillin 64,4%. Bei einer Konzentration von 6 E/ml wurden durch Pen.V 52,3%, durch Propicillin 100% gehemmt. Auhagen und Mitarb. (2) fanden bei 86 ebenfalls Staph. aur. Stämmen bei 1,1 μ /ml (1,6 E/ml) 49% sensibel gegen Pen.V, 93% sensibel Propicillin gegenüber.

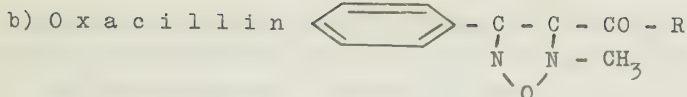
In vitro ließen sich Resistenzsteigerungen bis zum Fünfzehnfachen der ursprünglichen MHK erreichen (2).

Auf Grund der gleichen Wirkungsweise strukturell verwandter Antibiotika besteht bei Resistenz eines Erregers gegen ein Mittel gleichzeitig Resistenz gegen alle anderen Mittel der selben Gruppe. Dabei ist zu unterscheiden zwischen kompletter und partieller Kreuzresistenz. Beim Propicillin ist jedoch die Kreuzresistenz zum Penicillin auf Grund der oft

verschiedenen MHK und der besonderen Aktivität gegen penicillinasebildende Staphylokokken eingeschränkt, so daß man nur von partieller Kreuzresistenz sprechen kann.

Die Verträglichkeit des Propicillins ist gut. Toxische Erscheinungen wurden nicht festgestellt. Unverträglichkeitserscheinungen, die zum Absetzen des Mittels zwangen, zeigten sich in ungefähr 3% der Fälle, wobei zu ungefähr gleichen Teilen Verdauungsstörungen und allergische Erscheinungen (Hauterytheme) beobachtet wurden. Ernste Zwischenfälle anaphylaktischer Art finden sich nicht im Schrifttum. (2,19, 43) Diese Erscheinungen entsprechen denen anderer Oralpenicilline. Stewart (76) macht für die Penicillinallergie den Grundkörper der Penicilline, die 6-Amino-penicillansäure verantwortlich.

Die durchschnittliche Tagesdosis wird mit 420-840 mg oder 6000 000 - 1 200 000 E angegeben, wobei Erhöhung der Dosis ohne weiteres möglich ist. (21,34,39) Im Einzelfall sollte sich die Dosis jedoch nach der Mindesthemmkonzentration der Erreger und den im Körper erreichbaren freien Wirkstoffspiegeln richten. (62) Die Faktoren, die dabei im einzelnen mitspielen, sind weiter oben aufgeführt. Dieses Vorgehen führt oft zu höheren Dosen, als sie heute üblich sind. Die Mehrzahl der Autoren weist aber auf die Wichtigkeit einer massiven Dosierung bei der Penicillintherapie hin. So hält Spitzky (75) Dosen von mehreren Gramm täglich nicht für überhöht. Naumann wendet sich vor allem gegen die Unterdosierung der Oralpenicilline (62). Crone-Münzebrock geht in seinem Vortrag auf der 80. Tagung für Chirurgie 1963 in München sogar so weit, daß er die Unterdosierung als Kardinalfehler der Penicillintherapie geißelt. Er empfiehlt Dosen von mehreren Millionen E/die. (4-8 Mill. E und mehr) Gerade in der maximalen Dosissteigerung ohne Gefährdung liegt die Stärke des Propicillins den anderen Antibioticis gegenüber. (17)



Oxacillin ist das Natriumsalz der 5 - Methyl - 3 - phenylisoxazolylpenicillansäure. Es entsteht durch Umsetzung von 5-Methyl-3-phenylisoxazolyl-4-carbonsäurechlorid mit 6-APS. Die Säurestabilität ist gut, aber etwas geringer als die des Pen.V. In Wasser leicht löslich, wird es nach oraler Gabe rasch resorbiert und erreicht schnell sehr hohe Serumspiegel. Innerhalb von 12 Stunden erscheinen 25% der Dosis im Harn. Die Verteilung im Gewebe ist gut und entspricht der des Penicillin G, also kein Nachweis in Liquor und Gehirn. Die Eiweißbindung beträgt bei mittleren Serumkonzentrationen 89%. (3)

Das Wirkungsspektrum des Pen.G wird dahingehend modifiziert, daß das Mittel gegen gramnegative Keime praktisch wirkungslos ist, desgleichen gegen Enterokokken und Neisseriaceen. Für penicillinsensible Keime liegt die Mindesthemmkonzentration durchschnittlich eine Zehnerpotenz höher als beim Pen.V. (7,30) Die eigentliche Domäne des Oxacillins zeigt sich bei den penicillinresistenten Staphylokokken, wo es von keinem Penicillin übertroffen wird. Oxacillin ist praktisch penicillinaseresistent. Das bedeutet, daß es auch bei penicillinaseproduzierenden Keimen seine Wirkung entfalten kann. Bislang sind nur in vitro resistente Stämme gezüchtet worden. Resistenzentwicklung unter der Therapie sind nicht bekannt. (13,22,73).

Die Frage der Kreuzresistenz konnte noch nicht einheitlich beantwortet werden. Es sind jedoch gegen Oxacillin resistente Keime auch gegen andere Penicilline resistent, während es selbst gegen Penicillinasebildner wirksamer ist als andere Penicilline. (7,33,73,44)

Die Verträglichkeit des Oxacillins ist gut. Nebenwirkungen wurden von einem Teil der Untersucher in Form von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und allergischen Hautreaktionen beobachtet.

ist bei Mäusen praktisch mit dem freien Serumspiegel identisch, kommt also dem Gesamtspiegel im Blut näher als bei den anderen genannten Oralpenicillinen. Die Diffusion in den Liquor ist minimal und erreicht keine therapeutischen Werte. Die Höhe des Serumspiegels variiert nach den verschiedenen Untersuchungen, wie schon für das Propicillin näher ausgeführt wurde. Der Spiegel an nicht an Eiweiß gebundenem Antibiotikum kann fast viermal so hoch steigen wie der freie Anteil des Pen.V-Spiegels. Es wurde leichte Kumulation beobachtet.

Auf einmalige orale Gabe von 250 mg hin erreicht der Serumspiegel nach zwei Stunden Werte zwischen ca. 1 und 2,5 μ /ml, nach vier Stunden unter 0,5 μ /ml und nach sechs Stunden Werte zwischen 0,4 und 0,04 μ /ml bei einem Mittelwert von 0,13 μ /ml. Entsprechend schwanken die Ausscheidungsgrößen. Der überwiegende Anteil wird in den ersten sechs Stunden durch die Nieren ausgeschieden. (Naumann -61- 25%, Auhagen und Mitarb. -4- 35% der verabreichten Dosis). Die 24-Stundenwerte für die Ausscheidung schwanken in der Literatur zwischen 20% und 60% (45,78). Bedeutsam ist weiter neben der sehr hohen Konzentration des nicht abgebauten aktiven Mittels im Harn die ebenfalls hohe Anreicherung in der Galle, die ein Mehrfaches des Blutspiegels ausmacht. Im Sinne des enterohepatischen Kreislaufs kann das Ampicillin anschließend wieder in die Blutbahn gelangen (77 - für Ratten). Die Eiweißbindung beträgt im Bereich mittlerer Serumkonzentrationen 10%, im Gewebe etwas weniger (71). (4,5,7,66,67).

Die Wirkung des Ampicillins ist bakteriostatisch und bakterizid, da sich in vielen Fällen gefahrlos Konzentrationen erreichen lassen, die nicht nur das Wachstum des Erregers hemmen, sondern ihn töten. Über die biochemische Wirkung des Ampicillins berichtet Rogers (65), daß bei E. coli die Mucopolysaccharidsynthese der Zellwand gehemmt wird und zwar bei Ampicillin durch ein Zehntel der dazu benötigten Penicillin-G-Dosis. Das Spektrum des Ampicillins entspricht ungefähr dem des Tetracyclins (65). Die Wirkung auf grampositive,

penicillinsensible Keime ist zwei- bis viermal geringer als die des Pen.G, ein- bis sechsmal geringer als beim P.V. Die Penicillinasebildner sind durch das Mittel nicht beherrschbar, da Ampicillin leichter als die anderen genannten Penicilline gespalten und in die unwirksame Penicillonsäure umgewandelt wird. Außerdem induziert es die Penicillinasebildung etwas stärker als Pen.V. Dafür ist Ampicillin aber wirksam bei gramnegativen Bakterien. Hierbei kann es die zehnfache Wirkung des Pen.G entwickeln. Ausgenommen sind allerdings auch hier solche Erreger, die Penicillinase bilden, also *Pseudomonas pyocyanea*, *Aerobakter aerogenes* und der größte Teil der *Klebsiella-pneumoniae*-Stämme (4,7,66,67). Wieweit die Penicillinase von *E. coli* als Resistenzursache eine Rolle spielt, ist noch unklar, da nach Auhagen und Mitarb. (4) die Penicillinasebildung nicht durch Ampicillin induzierbar ist und es nur langsam spaltet, nach Rolinson und Mitarb. (66) aber die Ampic.-konzentration bei Anwesenheit von *Esch. coli* deutlich abnimmt. Die Ergebnisse über die Empfindlichkeit von *E. coli* divergieren sehr stark: von einer über neunzigprozentigen Empfindlichkeit bis zu einer neunzigprozentigen Resistenz (61,78,66,4,7,37,79). (64,57,14) Diese Diskrepanz wird von Naumann (61) durch verschiedene Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials erklärt, weitere Unterschiede können auch durch verschiedene Inokulumgrößen entstehen (19). Die in vitro gefundenen Ergebnisse sind auch bei *Proteus* nicht einheitlich. Für *Proteus mirabilis* fanden Brumfitt und Mitarb. (14) große Empfindlichkeit, desgleichen Naumann (61). Auhagen und Mitarb. (4) untersuchten *Proteus vulgaris*, die überwiegend resistent waren, auch Kienitz fand nicht näher definierte Stämme von resistentem *Proteus*. (Weitere günstige Ergebnisse: 66,67,78,79) Einhellig sind dagegen die guten Ergebnisse bei den Enterokokken (4,7,14,18, 67,72,78,79). Ampicillin ist ebenfalls gegen die Neisserien wirksam (4,15,18,7,63,72,79). Bei den Salmonellen sind zwar die In-vitro-Befunde gut, jedoch decken sie sich nicht mit den klinischen Ergebnissen (18,51,61,79).

Resistenzsteigerungen wurden in vitro beobachtet (Staphylokokken und Escherichia coli -4,66).

Dem Charakter eines Breitbandantibiotikums entsprechend besteht nur eine partielle Kreuzresistenz zum Penicillin.

Die Verträglichkeit des Ampicill. ist im allgemeinen gut. Die Verbindung besitzt eine geringe akute Toxizität. (Naumann gab bis zu 400 mg/Kg -61) Beobachtet wurden aber allergische Reaktionen sowie Unverträglichkeitserscheinungen seitens des Magendarmtraktes. Die allergischen Erscheinungen (0 - 10% der Fälle) reichten von leichter Urticaria bis zum generalisierten Exanthem mit Haut- und Gesichtsoedem. Breiige Stühle, Durchfall, Erbrechen stellte man in 0 - 12% fest. Diese Erscheinungen verschwanden zum Teil schon während der Behandlung, nach Absetzen des Mittels oder durch entsprechende Medikation. Abgesetzt werden mußte das Ampicillin in 0 - 17% der Fälle, wobei unter anderem auch das Verweigern der Einnahme wegen der Größe der Kapseln erwähnt wurde. (4,6,14,15,18,61,64)

Als Tagesdosis werden zwischen 1 g und 7 g angegeben, wobei die Durchschnittsdosis bei 3,5 g liegt (genauer 20 - 100 mg/Kg) Zrudsen (45) unterscheidet zwischen 1 g bei grampositiven und 3 g bei gramnegativen Erregern. Naumann (61) warnt davor, die Sechsstundengrenze zu überschreiten und fordert einen durchschnittlichen Serumspegel von 3 µ/ml. Im Einzelfall sollte jedoch gezielt therapiert werden, wie beim Propicillin näher ausgeführt.

B. Chirurgie und Antibiotica insbesondere halbsynthetische Penicilline

In der Chirurgie sind Antibiotica zur lokalen und allgemeinen Therapie in der Behandlung von Wundinfektionen und als Prophylaxe unentbehrlich. Doch hat die breite Anwendung dieser Substanzen zu einer weitgehenden Unempfindlichkeit der Bakterien geführt. Vielfach konnte diese Entwicklung durch neue Antibiotica aufgehalten werden, wobei man jedoch oft eine gewisse Toxizität in Kauf nehmen mußte, die bei manchen Medikamenten überhaupt nur die lokale Anwendung erlaubt. Aus diesen Überlegungen heraus verdienen es die halbsynthetischen Penicilline mit Recht, hervorgehoben zu werden: Sie genügen der allgemeinen Forderung nach minimalen Nebenwirkungen und ermöglichen so eine maximale Dosissteigerung.

Einerseits wird in der Chirurgie von einem Antibiotikum eine Breitspektrumwirkung verlangt. Dort ist Ampicillin indiziert. Andererseits entspricht das Oxacillin in einzigartiger Weise dem Bedürfnis, einen einzigen Bakterienstamm wirkungsvoll zu bekämpfen, der durch dauernden Kontakt mit Antibiotika in Kliniken weitgehende Resistenz gegen die gebräuchlichen Mittel erworben hat und meist aus Staphylokokken besteht. Dieses unter dem Namen "Hospitalismus" bekannte Problem besteht vor allem in chirurgischen Kliniken. (48,58,12,53,54, 55,82)

Da es das Schicksal fast eines jeden wirksamen Antibiotikums ist, früher oder später Resistenzen hervorzurufen, muß es das Bestreben sein, die Wirkung der Antibiotika möglichst lange zu erhalten oder wiederherzustellen. So wie Meyer-Rohn (58) bei sekundär resistenten Laborstämmen in vitro bei länger dauernder Kultur eine Resistenzabnahme beobachtete und deshalb auch von transitorischer Resistenz spricht, hat Maurer klinisch in umfangreichen, über mehrere Jahre gehenden Untersuchungen nachweisen können, daß durch zeitweiliges Ausschalten bestimmter Antibiotikagruppen die Empfindlichkeit der Keime gegen diese Mittel wieder ansteigt.

Dieser Weg, die Wirkung der Antibiotika zu erhalten und den Hospitalismus zu bekämpfen, wurde unter dem Namen "langphasige Antibiotika-Schaukelmedikation" bekannt. (53,54,55,56,46)

Während der einzelnen Phasen der Schaukelmedikation, die stets mehrere Monate dauerten, kamen nur bestimmte Antibiotika oder Antibiotikagruppen zur Anwendung, während alle anderen ausgeschaltet wurden. Für Sonderfälle stand ein Reserveantibiotikum zur Verfügung, oder es wurde gemäß dem Antibiogramm verfahren. Dabei ließ sich eine deutliche Resistenzzunahme der in diesem Zeitraum getesteten Erreger gegen die angewandten und eine Resistenzabnahme gegen die ausgeschalteten Mittel feststellen.

Resist.Stämme

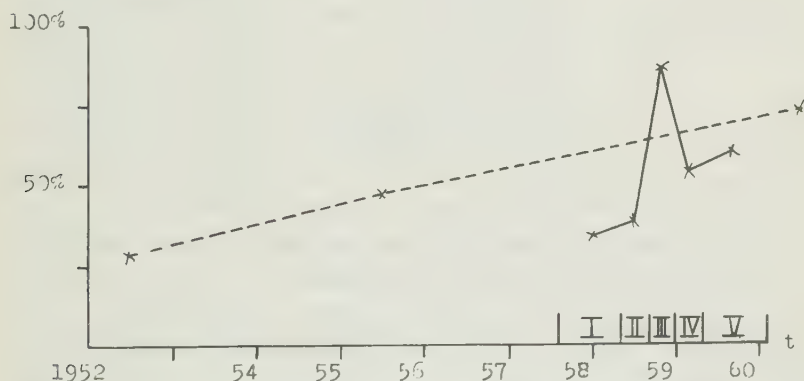


Abb. 2 Resistenzverhalten von Staphylokokkus p. aureus in den einzelnen Phasen der Antibiotikaschaukelregie. Zum Vergleich Angaben von Meyer-Rohn (58). Phase I Sigmamycin, II Streptomycin, Penicillin, III freie Antibiotikawahl, IV Chloramphenicol, V Sigmamycin, Oleandomycin.
 ————— = Schaukeltherapie, ----- Vergleichswerte.

In der Phase der freien Antibiotikawahl lag die Resistenzquote am höchsten. Die Kurve der Abbildung 2 veranschaulicht diese Ergebnisse. Diese Resultate fanden auch klinisch ihren Niederschlag im Rückgang der Wundinfektionen und der Mortalität postoperativer Komplikationen.

Gramneg. Bakterien	<u>Klebsiellen</u>			
	<u>Pseudomonas aerug.</u>			
	<u>Shigellen</u>			XXXXXX
	<u>Salmonellen</u>			XXXXXX
	<u>Proteus</u>			XXX
	<u>E.coli</u>			XXXX
	<u>Haemoph.pert.,infl.</u>			XXXXXX
Gramneg. Kokken	<u>Neisseria mening.</u>	XXXXX	XXX	XXX
	<u>Neisseria gonorr.</u>	XXXXX	XXX	XXX
Grampos. Kokken	<u>Staph.pyog.aureus S</u>	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
	<u>Staph.p.aur.resistent</u>	X	XXXXX	
	<u>Enterokokken</u>	XX		XXXXXX
	<u>Streptok.pneumoniae</u>	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
	<u>Streptok.pyog.</u>	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
Grampos.Bakterien	<u>Corynebakt.diphther.</u>	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
	<u>Clostridien</u>	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
	<u>Aktinomyceten</u>	XXXXX	XX	XXXXXX
Spirochaeten	<u>Treponema pallidum</u>	XXXXX		XXX
			Propi cillin	Oxaci lin Ampicil lin

Tab.1 Übersicht über das Spektrum von Propicillin, Oxacillin und Ampicillin. (Nach Werten von Auhagen und Mitarb.(2,4,5)

Neben Oxacillin und Ampicillin hat sich in der Klinik besonders das Propicillin durchsetzen können und ist wegen seines hohen Serumspiegels zum oralen Standardpenicillin geworden.

Die klinischen Leistungen der drei besprochenen halbsynthetischen Penicilline werden in der Literatur überwiegend positiv beurteilt. Ein direkter Vergleich ist jedoch nur selten möglich, da die Zusammensetzung der Fälle uneinheitlich ist.

Schofield (70) verglich Propicillin mit Penicillin V. Ebenso wie Marshall (52) und Cook und Mitarb. (16) fand er gleiche bis leicht bessere Resultate durch Propicillin als durch Pen.V. Schofield hatte bei 74% Erfolgen 26% Versager. Cook und Mitarb. hatten 71% Erfolge, 25% mäßige Erfolge und 4% Versager. Bei 9 Fällen von Hautinfektionen hatte Marshall (52) neben einem mäßigen Resultat acht gute Erfolge. Edgar (21), der ebenfalls von einer hohen Erfolgsquote berichtet, konnte bei Wundinfektionen nur vier von acht Fällen durch Propicillin heilen. Diefenbach und Mitarb. (19) hatten bei Infektionen des Respirationstraktes 22% Versager.

Für die postoperative Prophylaxe gibt Weuta (87) von 28 mit Propicillin behandelten Fällen 23 Erfolge an.

Edgar (21) berichtet bei infizierten Wunden und Insektenstichen über vier Versager unter acht behandelten Fällen, hebt aber die gute Ansprechbarkeit von multiplen Furunkeln und infizierten varikösen Ulzera hervor. Dagegen fand Weuta (87) 17 Erfolge bei zwanzig Fällen von Wundinfektionen und gute Erfolge bei Furunkeln, Karbunkeln, Schweißdrüsenabszessen und Tonsillarabszessen. Diefenbach und Mitarb. (19) beschreiben sieben günstige Resultate bei zehn Abszessen und Phlegmonen. Sie erzielten ebenfalls gute Ergebnisse bei Furunkelbehandlung, Tonsillar- und Mandelabszessen.

Das Mittel mußte nur in sehr wenigen Fällen abgesetzt werden: Diefenbach und Mitarb. (19) in 3% der Behandlungen, Schofield (70) und Marschall in keinem Fall. Letztere stellten sogar eine bessere Verträglichkeit als beim Penicillin V fest.

Mit Oxacillin wurden 500 Patienten mit gutem Erfolg behandelt, bei denen penicillin-G-resistente Staphylokokken festgestellt worden waren. Von 111 Patienten mit schweren In-

fektionen, davon 29 mit positiven Blutkulturen, wurden 93 (83,8%) geheilt, 16 (14,4%) gebessert, während Oxacillin bei zwei Patienten versagte. (22,27)

Bei Infektionen der Harnwege, Enterocolitis, Pleuraempyem, Parotitis, Wundinfektion, Phlegmonen und Furunkulosen, die durch Staphylokokken hervorgerufen waren, konnten in fast allen Fällen gute bis sehr gute Therapieerfolge erzielt werden (13,26,27,28,47,68). White (86) behandelte mit 2 - 4g Oxacillin erfolgreich zehn Patienten mit Staphylokokkeninfektionen. Im einzelnen handelte es sich um Bakteriämie, Osteomyelitis, Cellulitis, Lungenabszeß, Furunkel, Wundinfektion, nachdem vorher Pen.G, Tetracyllin oder Erythromycin gegeben worden war.

Nur zwei Versager bei 22 Fällen von Staphylokokkenosteomyelitis, tiefen Abszessen, Pneumonien mit Empyem und Lungenabszessen, Osteomyelitis, Bakteriämie, chirurgischen Wundinfektionen und Phlegmonen hatte Simon (74). Ebenfalls gute Resultate werden im Editorial des British Medical Journal bei Staphylokokkensepsis erwähnt (23).

Kirby (44) beobachtete gute Resultate bei 68 Patienten mit Zellulitis, Furunkel, Karbunkel, Abszess, Lymphangitis, Perirektalabszeß, Wundinfektion, Pneumonie, Osteomyelitis und Sepsis.

Germer (29) untersuchte Ampicillin an 77 Fällen von hauptsächlich Lungen- und Nierenaffektionen. Dabei hatte er nur 8% Versager neben 26% mäßigen und 66% guten Erfolgen. Bei einigen wenigen in das Gebiet der Chirurgie fallende Erkrankungen hatte er teils gute, teils mäßige Resultate.

Zylka und Mitarb. (89) geben 76% Erfolge bei Atemwegsaffektionen an. Brumfitt (15) hatte gute Ergebnisse selbst bei schweren Infektionen mit Bakteriämie und Nierenbeteiligung. Bei Harnwegsinfektionen mit sensiblen Erregern fand er 84% Erfolge (14). Trafford heilte in 58% Harnwegsinfektionen (79), bei Wundinfektionen waren seine Resultate unbefriedigend.

Zylka und Mitarb. (83) beobachteten bei 17 Harnwegsinfektionen acht gute Behandlungserfolge. Trafford erzielte sehr gute Erfolge bei sensiblen Keimen. (79) Vinnicombe (59) erreichte bei sieben von 16 schweren Infektionen des Urogenitaltraktes Freiheit des Urins von pathogenen Keimen. In drei weiteren Fällen trat ein Wechsel des Krankheitserregers auf. Pendower (74) und Brumfitt (14) hatten eine sehr gute Erfolgsrate, allerdings bei ausgesuchten Harnwegsinfektionen.

Zusammenfassend stellt Germer (29) das Ampicillin dem Chloramphenicol gleich, wenn man von der geringeren Wirkung auf Staphylokokken absieht. Meyer-Rohn gibt für Ampicillin das gleiche Spektrum wie für Tetracyclin an. Ayliffe (6) stellte keine Überlegenheit über das Tetracyclin fest. Germer (29) und Vinnicombe (81) beobachteten eine Resistenzentwicklung von *E. coli* unter der Therapie.

Germer (29) mußte Ampicillin bei 6% der Patienten hauptsächlich wegen Diarrhoen mit Meteorismus und wegen Urticaria absetzen. Insgesamt beobachtete er in 19% der Fälle Nebenwirkungen, teils als Appetitlosigkeit mit Erbrechen oder Brechreiz. Zylka und Mitarb. (83) mußten sogar in 17% ihre Behandlung unterbrechen und hatten in 10% allergische Hauterscheinungen. Ayliffe (6) und Grant (31) beobachteten keinerlei Nebenwirkungen.

C. Eigene Untersuchungen

An unserer Klinik wird seit acht Jahren die gezielte Antibiotikaschaukeltherapie durchgeführt (Maurer 53,54,55,56, Lechner 46), wobei auch die halbsynthetischen Penicilline Propicillin, Oxacillin und Ampicillin zur Anwendung kamen. Die Indikation war gegeben durch die laufende Phase der halbsynthetischen Penicilline in der gezielten Antibiotikaschaukeltherapie, die Prophylaxe bei Operationen im Hinblick auf den Hospitalismus, sowie bei sonstigen Verletzungen und komplizierten Brüchen in der Unfallchirurgie, sowie durch die bakteriologischen Testergebnisse.

Innerhalb von 18 Monaten wurden zusammen 249 Fälle mit Propicillin Oxacillin und Ampicillin behandelt. Davon entfielen 81 auf Propicillin, 107 auf Oxacillin und 61 auf Ampicillin.

Mit Propicillin wurden 55 männliche und 26 weibliche, mit Oxacillin 68 männliche und 39 weibliche und mit Ampicillin 39 männliche und 22 weibliche Patienten behandelt. Zwischen 5 und 83 waren alle Altersstufen vertreten, die sich beim Propicillin zwischen 10 und 80 Jahren und beim Ampicillin zwischen 20 und 70 Jahren ziemlich gleichmäßig verteilten. Bei einem Teil der Patienten (Prop. 12, Ampic. 11) war zu Beginn der Behandlung der Allgemeinzustand schon stärker reduziert. Meist bestanden außerdem febrile oder subfebrile Temperaturen. In 13 Fällen war dem Propicillin ein anderes Antibiotikum vorausgegangen, in 21 Fällen dem Ampicillin und in 39 Fällen dem Oxacillin. Diese waren im einzelnen: Streptomycin, Kanamycin, Chloramphenicol, Dihydrostreptomycin + Pencillin G, Penicillin G, Tetracyclin + Oleandomycin, Oleandomycin, Sulfamethoxydiazin und Nitrofurantoin. Diese Medikamente waren entweder wegen Mißerfolges abgesetzt oder überhaupt aus anderer Indikation heraus gegeben worden.

I Propicillin

Propicillin wurde bei Knochenbrüchen, Weichteilverletzungen, Abszessen und Zellgewebsentzündungen gegeben (s. Tab. I). Es wurde unterschieden, ob es sich um prophylaktische Maßnahmen handelte oder ob nach Verletzungen und Operationen aufgetretene Infekte behandelt wurden. Die Prophylaxefälle und Wundinfektionen der verschiedenen Gruppen der Tabelle II sind dann noch einmal gesondert in Tabelle III aufgestellt. Es stehen 60 prophylaktischen 17 Behandlungen von Wundinfektionen gegenüber. Bei letzteren handelt es sich um entzündete, vereiterte, fistelnde Wunden nach Knochenbrüchen und Weichteilverletzungen (Abszesse, Phlegmonen, Furunkel, Pararitien, Osteomyelitiden). Die bakteriologische Untersuchung ergab Staphylokokkus aureus, α - und β -hämolytische Streptokokken, Enterokokken und Staphylokokkus albus. Dabei wurde Propicillin seinem Charakter entsprechen hauptsächlich gegen Staphylokokken eingesetzt.

Die Applikation des Propicillins war bis auf wenigen Ausnahmen oral. Lediglich nach der Neueinführung wurde es auch intramuskulär verabfolgt. Die Tagesdosis als einfache postoperative Prophylaxe war 420 und 840 mg (600 000 E und 1,2 Mill.E.) oder drei bzw. sechs Kapseln. In schweren Fällen wurde sie erhöht, wobei 1120 mg = 8 Kps. verabreicht wurden. Parenteral wurden auch Dosen von 3 und 6 Megaeinheiten injiziert. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug sieben Tage, in sieben Fällen länger als zwei Wochen. Viermal wurde gleichzeitig ein anderes Antibiotikum gegeben (Chloramphenicol, Tetracyclin, + Oleandomycin, Penicillin G). Es handelte sich dabei um schwere, therapieresistente Fälle.

81 Propicillin-Fälle wurden untersucht. Bei 65 Patienten ließ sich ein Therapieerfolg feststellen. Dies entspricht einem Erfolg von 80%. Elf Fälle oder 14% waren Versager, bei vier Fällen konnte der Erfolg als mäßig bezeichnet werden (5%) (s. Tab. II). Ein Fall entzog sich der Beurteilungsmöglichkeit. Aus der Tabelle II ist ersichtlich, daß

der Erfolg in den Gruppen "Weichteilverletzungen" sowie "eitrige Entzündungen" am besten war, während er bei den Knochenbrüchen in beiden Untergruppen, "prophylaktisch" und "nach Eintritt von Komplikationen" nicht so günstig war.

	Art der Erkrankung	Propicillin				Ampicillin			
		Total	Erf.	mäß.	Vers.	Total	Erf.	mäß.	Vers.
I.	Knochenbrüche	66	50	4	11(1)	19	15	2	1(1)
	a) prophylaktisch	55	45	4	6	8	7	1	0
	b) Nach Eintritt von Komplikationen	11	5	0	5(1)	11	8	1	1(1)
II.	Weichteilverletzungen	6	6	0	0	11	11	0	0
	a) prophylaktisch	5	5	0	0	8	8	0	0
	b) nach Eintritt von Komplikationen	1	1	0	0	3	3	0	0
III.	Bauchoperationen	-	-	-	-	13	11	1	1
	a) primär infiziert	-	-	-	-	1	1	0	0
	b) nach Eintritt von Komplikationen	-	-	-	-	12	10	1	1
VI.	Abszesse, Phlegmonen	7	7	0	0	13	10	2	1
V.	Urologische Fälle	-	-	-	-	4 "6"	0 "0"	2 "3"	2 "3"
VI.	Sonstige	2	2	0	0	1	1	0	0
	Gesamt	81	65	4	11(1)	61	48	7	5(1)
	Gesamt in%		80%	5%	14%(1%)		79%	11%	8%(2%)

Tabelle II

Übersicht über die behandelten Krankheiten und den Behandlungserfolg. Bei den in Klammern angegebenen Zahlen war eine Beurteilung nicht möglich. Bei den Fällen in Anführungsstrichen handelt es sich um zwei Fälle, die doppelt aufgeführt sind, da sie unter verschiedenen Gesichtspunkten beurteilbar waren.

Naturgemäß lag der Prozentsatz an guten Ergebnissen in der Gruppe der prophylaktischen Behandlungen höher als in der Rubrik der nach Eintritt von Komplikationen behandelten Fälle.

Hierbei, ebenso wie bei den später beschriebenen Untersuchungen über Ampicillin und Oxacillin, richtete sich die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit nach folgenden Gesichtspunkten: Besserung des Allgemeinzustandes, Abfall des Fiebers, Rückgang der Entzündungserscheinungen, Rückbildung der Fistelsekretion sowie überhaupt in beschleunigter Wundheilung. Zu diesen klinischen traten Laborbefunde und bakteriologische Untersuchungen unterstützend hinzu. Die Ergebnisse wurden in vier Gruppen unterteilt. Bei eindeutiger Besserung wurde der Fall in die Gruppe der Therapieerfolge, bei ungenügender Wirkung in die Gruppe der Versager eingereiht. War eine Wirkung vorhanden, die aber nicht in die Gruppe der Erfolge gerechnet werden konnte, wurde das Ergebnis als mäßig bezeichnet. Einige Fälle konnten nicht beurteilt werden, einmal wegen Exitus letalis unter den Zeichen des Herz-Kreislaufversagens, zum anderen, weil mit einem anderen Antibiotikum gleichzeitig behandelt wurde.

Die postoperative Prophylaxe, die in Tabelle V aufgeführt ist, war in 50 von 60 Fällen (83%) erfolgreich. Mäßig war das Ergebnis in 7%, 10% fielen unter die Gruppe der Versager. Es handelte sich um die Prophylaxe nach Operationen von Knochenbrüchen, um komplizierte Brüche und verschmutzte Weichteilverletzungen, teil mit Fieber. Bei den Therapieversagern trat neben der Verschlechterung des Allgemeinzustandes eine Verzögerung der Wundheilung, bzw. Sekundärheilung, Abszeßbildung und Osteomyelitis nach Großzehenquetschfraktur auf. Es ist jedoch anzuführen, daß bei letzterer die Dosis 3 Kps. nicht überstieg, welches besonders bei den pathologisch-anatomischen Veränderungen dieser Verletzungen, die keine große Wirkstoffkonzentration im Angriffsfeld des Erregers erlauben, ins Gewicht fällt. Weitere vier Patienten

waren in reduziertem Allgemeinzustand, bevor das Mittel gegeben wurde.

Die Wundinfektionsbehandlung (Tab.IV) war in 12 von 17 Fällen erfolgreich und versagte fünfmal. Untersucht wurden die nach Knochenbrüchen und Weichteilverletzungen aufgetretenen Komplikationen in Form von vereiterten Wunden, Fisteleiterungen sowie Abszessen und Phlegmonen. Die Versager umfaßten vor allem septische Fälle oder traten bei Osteomyelitiden auf, welche in kaum der Hälfte der Fälle erfolgreich behandelt werden konnten. Von den fünf Versagern waren allerdings drei Patienten siebzig Jahre alt oder älter und drei Patienten in schon schlechtem präoperativem Allgemeinzustand.

Bei unseren Untersuchungen der mit Propicillin behandelten Fälle fiel auf, daß die Versagerquote mit höherem Alter stärker anstieg. Dieses ist wohl auf die geringeren Abwehrmöglichkeiten im Alter, besonders bei schweren Infektionen, zurückzuführen und zeigt, wie wichtig die körpereigene Abwehr für die Heilung ist. Letzteres hob auch Walter (85) auf der 80. Tagung für Chirurgie hervor, indem er betonte, daß den allgemeinen und örtlichen Abwehrmechanismen des Organismus eine entscheidende Bedeutung für Erfolg oder Mißerfolg zukomme. In einem weiteren Vortrag von Lick und Linzenmeier (49) kam zum Ausdruck, daß eintretende Wundinfektionen nicht nur durch die Entwicklung neuer Antibiotika zu beherrschen sind.

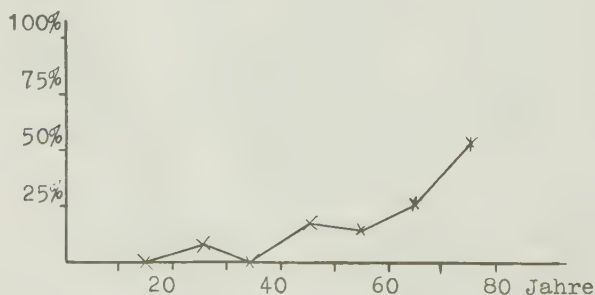


Abbildung III. Relative Zunahme der Versagerquote im Alter

An unserer Klinik wird routinemäßig die bakteriologische Untersuchung durchgeführt. Vor größeren Eingriffen wird außerdem ein Rachenabstrich angefertigt und eine Resistenzbestimmung durchgeführt, um der Forderung einer möglichst gezielten Therapie gerecht zu werden. In diesem Zusammenhang spricht Scherer (69) sogar von einer Gefahr der Antibiotika- und Chemotherapie, die mehr und mehr zunehmende Resistenz der Erreger herbeiführt. Allgemein ist zu sagen, daß durch die Anwendung der halbsynthetischen Penicilline die Resistenzlage der anderen Antibiotika und Chemotherapeutika erheblich gebessert wurde (Maurer 56). Dieses wurde auch von Janke (38) beobachtet.

Aus den Abstrichen wurden hauptsächlich Stämme von *Staphylococcus pyogenes aureus* isoliert. (-Tabelle III.) In zweiter Linie folgten hämolytische Streptokokken, dann *Staphylococcus albus* und *Streptokokkus faecalis*. Das Resistenzverhalten der Keime wurde mit Hilfe des Plättchenverfahrens ermittelt. Dabei war die Empfindlichkeitsquote der *Staphylococcus-haemolyticus-aureus*-Stämme Propicillin gegenüber eindeutig höher als gegen Penicillin G und kam in den Bereich des Chloramphenicols. Von zehn gegen Penicillin G resistenten Stämmen waren noch fünf sensibel für Propicillin. Die Literaturangaben dazu liegen vielfach etwas hoch. Wegen des Fehlers kleiner Zahlen kann auf die Resistenzbestimmungen der übrigen grampositiven Bakterien nicht eingegangen werden.

Einmal wurden nach der Behandlung resistente *Staphylococci* festgestellt, obwohl vor der Therapie die gleichen Erreger empfindlich waren. Hierbei konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, ob es sich um Selektion primärer oder die Ausbildung sekundärer Resistenz handelt. Ersteres erscheint aber wahrscheinlicher.

Pathog.Keim	Oxa-		Ampi-		Propi-		Peni-		Strep-		Tetra-		Chlor-		Total
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	
Staphylococ. 23 p.aureus	0	11	10	9		5	10	18	13	16	13	16	19	10	29
Staphylococ. 1* albus	0	1	1	1		0	1	1	1	1	1	1	1	1	2
Streptococ. hämolyticus	1	0	3	0	3		0	7	0	4	3	7	0	6	7
Streptococ. faecalis	0	0	9	0	1		0	0	9	2	6	4	5	4	9
Escherichia coli	0	0	9	6	0		0	0	15	13	2	12	3	11	15
Bacterium proteus	0	0	4	0	0		0	0	4	3	1	0	4	2	4
Pseudomonas pyocyanea	0	0	0	5	0		0	0	6	6	0	1	5	1	6
Klebsiella pneumoniae	0	0	0	2	0		0	0	0	2	1	2	1	2	3
Haemophilus influenzae	0	0	1	0	0		0	0	1	1	0	1	0	1	1
Gesamt															76

Tabelle III. Übersicht über die Empfindlichkeit von 76 Erregerstämmen gegen die verschiedenen Antibiotica. S = sensibel, R = resistent.

In sechs weiteren Fällen wurde bei *Staphylococcus pyogenes aureus* durch die Behandlung keine Keimfreiheit erzielt, obwohl die isolierten Stämme weiterhin in vitro empfindlich blieben. Auch klinisch waren diese Fälle therapieresistent. Vier der Patienten waren in schlechtem Allgemeinzustand, drei außerdem über siebenzig Jahre alt. Die Dosis war zweimal 840 mg oral, einmal 1,12 g oral, zweimal eine Megaeinheit i.m. pro Tag und einmal vier Megaeinheiten i.v. pro Tag. Die Behandlung dauerte durchschnittlich sechs Tage.

Diese offensichtliche Diskrepanz zwischen Resistenzanalyse und klinischem Befund wird verschiedentlich in der Literatur erwähnt. (19,58,61,89) So gelangt Zylka und Mitarb. (89) auf Grund dieser Beobachtung zu der Schlußfolgerung, daß

Resistenzbestimmungen nur bedingt verwertbar sind. Naumann (61) vertritt die entgegengesetzte Ansicht und lehnt für die "Beurteilung des chemotherapeutischen Wertes eines Antibiotikums" die klinische Testung als fragwürdig ab, da "die klinische Heilung ein Komplexes, nicht zuletzt von der Abwehrlage des Makroorganismus bestimmtes Geschehen ist". Meyer-Rohn (58) weist ebenso auf die besondere Rolle der körpereigenen Abwehr hin und gibt folgende Deutungsmöglichkeiten für die Diskrepanz zwischen klinischer und biologischer Testung: Der isolierte Keim ist nicht der eigentliche Erreger sondern ein Sekundärkeim. Der eigentliche Erreger ist durch unsachgemäße Entnahme nicht erfaßt worden. Ein Stamm kann in seiner Empfindlichkeit variieren je nach Entnahme aus Blut, Eiter oder Gewebe.-Einer der sechs Fälle ließ sich hierunter einordnen, wobei aus Eiter und Blut Erreger verschiedenen Resistenzverhaltens isoliert wurden und die hohe Dosis von vier Mega-einheiten erfolglos blieb.

Die übrigen Fälle lassen sich jedoch schwer in obiges Schema einordnen, da die Gefahr, einen falschen Keim anstatt des eigentlichen Erregers zu untersuchen wohl nur in Einzelfällen zutreffen dürfte, besonders dann aber nicht, wenn zwei bakteriologische Befunde am selben Patienten übereinstimmen.

Für die Hemmung der Bakterien ist die dem In-vitro-Versuch entsprechende Wirkstoffkonzentration am Ort des Entzündungsgeschehens von wesentlicher Bedeutung für den Heilvorgang. Für die penicillinasebildenden Bakterien weisen Diefenbach und Mitarb. (19) darüber hinaus auf die entscheidende Bedeutung des Verhältnisses von Penicillinkonzentration und Keimdichte hin. Eine Penicillinkonzentration, die bei einer bestimmten Erregerdichte wirksam ist, reicht bei höherer Erregerdichte nicht mehr aus. Das bedeutet, daß an Orten erhöhter Keimkonzentrierung auch eine erhöhte Penicillinkonzentration herrschen muß, damit der Keim in vivo ebenso wie in vitro getötet oder gehemmt wird. Gerade das örtlich stark entzündlich veränderte Gewebe bei Wundinfektionen fördert

auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen das Bakterienwachstum, hindert aber aus dem gleichen Grunde die Konzentrierungs- und Transportmöglichkeit des Antibiotikums. Deshalb wirkt sich gerade bei Wundinfektionen mit penicillina-sebildenden Staphylokokken die Kombination bakterienreich und wirkstoffarm besonders ungünstig aus.

Demnach läßt sich aus den obigen bakteriologischen Befunden schließen, daß bei den angeführten fünf Fällen am Ort des Entzündungsgeschehens nicht das gleiche Verhältnis von aktiver Penicillinkonzentration und Keimdichte herrschte, welches in vitro das Bakterienwachstum hemmte. Wenn sich dieses Konzentrationsverhältnis auch in vivo erreichen ließe, müßte das klinische Ergebnis dem In-vitro-Befund entsprechen. So ist die Hoffnung berechtigt, daß sich durch Dosiserhöhung, die zu einem hohen Dauerspiegel im Blut führt, auch diese Keime in vivo hemmen lassen.

Während der Propicillinbehandlung konnten wir toxische Schädigungen nicht feststellen. In drei Fällen (4%) traten Nebenwirkungen auf, die in einem Fall zum Absetzen zwangen. Sie zeigten sich zweimal in allergischen Reaktionen und einmal als Unverträglichkeitserscheinung des Magendarmtraktes. (Im einzelnen: Urticaria, Übelkeit und Erbrechen)

Kasuistik:

Bei einem 24-jährigen Patienten hatte sich nach einer Fremdkörperverletzung auf dem linken Fußrücken eine Fußrückenphlegmone entwickelt. Es bestand starke Schwellung und Rötung des gesamten linken Fußes. Der Patient hatte subfebrile Temperaturen. Das Blutbild zeigte keine erniedrigten Hb-Werte aber eine Leukozytose von 9800. Aus dem Wundabstrich wurde Staphylococcus pyogenes aureus isoliert. Er zeigte sich im Antibiogramm als penicillinresistent aber propicillinsensibel. Daraufhin wurde vier Tage lang täglich eine Megaeinheit Propicillin i.m. injiziert. Die Wirkung zeigte sich im raschen Abfall der Temperaturen, in der Reinigung und Verkleinerung der Wunde und im Abschwellen des Fußes. Während der Behandlung

wurden weder Unverträglichkeitserscheinungen toxischer oder allergischer Art noch gastrointestinale Störungen beobachtet.

II Oxacillin

Die Anwendung des Oxacillins erstreckte sich auf einfache und komplizierte Frakturen, die operiert wurden, auf Weichteilverletzungen, Abszesse und Phlegmonen, abdominal- und thoraxchirurgische Erkrankungen.

Frakturen	29
Frakturen kompliziert	10
Weichteilverletzungen	7
abdominelle Erkrankungen	29
Abszesse, Phlegmonen	16
thoraxchirurgische Erkr.	13
Tetanus	2
Tracheotomie	1
	107 Fälle

Tabelle IV. Übersicht über die mit Oxacillin behandelten Fälle.

Oxacillin wurde hauptsächlich oral angewendet, außerdem postoperativ in den ersten Tagen auch als Tropfinfusion. Die Dosis lag zwischen 1,5 und 3 g täglich. Die durchschnittliche Applikation dauerte zwischen fünf und zehn Tagen. Siebenmal wurde gleichzeitig ein anderes Antibiotikum gegeben.

107 Oxacillin-Fälle wurden untersucht. Dabei war die Behandlung in 76% von Erfolg. Die Versagerquote lag mit 9% sehr niedrig. 15% der Fälle konnten noch als mäßiger Erfolg bezeichnet werden. Oxacillin wurde vorwiegend gegen grampositive Keime eingesetzt. An erster Stelle wurden in den Antibiotogrammen Staphylokokken isoliert, dann hämolytische Streptokokken und Staphylococcus albus. Der weitaus größere Teil der Staphylokokken war penicillin-G-resistent. Dennoch konnten wir keine Resistenz gegen Oxacillin feststellen. Auf Grund dieser Ergebnisse müssen wir eine komplette Kreuzresistenz zur Penicillingruppe verneinen.

Entsprechend den Resistenzprüfungen waren die Behandlungen beim Oxacillin-patientengut überwiegend erfolgreich. Daraus geht hervor, daß das Oxacillin ein wertvolles Mittel im Kampf gegen den Staphylokokkenhospitalismus darstellt.

Art der Behandlung	Propicillin				Ampicillin			
	Total	Erf.	mäß.	Vers.	Total	Erf.	mäß.	Vers.
Als Prophylaxe	60	50	4	6	16	15	1	0
in%	100%	83%	7%	10%	-	-	-	-
Als Therapie	17	12	0	5	34	26	5	2(1)
in%	-	-	-	-	100%	76%	15%	6%(3%)

Tabelle V. Übersicht über Prophylaxe und Therapie bei Wundinfektionen mit Propicillin und Ampicillin.() = nicht beurteilbar.

Die Verträglichkeit des Oxacillins war bis auf vier Fälle einwandfrei. Hierbei wurden intestinale Störungen (Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfälle) und allergische Erscheinungen beobachtet, die in vier Fällen zum Absetzen des Mittels zwangen. Die Unverträglichkeiten traten in der ersten Woche auf und waren auch bei längerer Therapie nicht häufiger.

Kasuistik:

Bei einem 44-jährigen Patienten trat nach einer Bilobektomie des rechten Mittel- und Unterlappens eine abszedierende Pneumonie auf. Es bestand reichlich eitrigem Auswurf. Bakteriologisch wurde Staphylococcus pyogenes aureus nachgewiesen. Der Keim war penicillin-G-resistent und nur auf Chloramphenicol, Kanamycin und Oxacillin empfindlich. Nach Absetzen von Chloramphenicol und Kanamycin wurden täglich 3 x 2 Kapseln Oxacillin 31 Tage lang gegeben. Am sechsten Tage der Oxacillinbehandlung trat Entfieberung ein, das Allgemeinbefinden besserte sich und der eitrigem Auswurf ging zurück. Die BKS besserte sich von 135/139 auf 37/70. Auch röntgenologisch blieben nur infiltrative Reste.

Während der Therapie traten weder toxische noch allergische Nebenwirkungen auf.

III Ampicillin

Ampicillin wurde außer bei Knochenbrüchen, Weichteilverletzungen, Abszessen, bei Operationen mit Eröffnung der Bauchhöhle, einigen urologischen Fällen bei einem Fall von Erysipel angewandt. (Tabelle II) Es wurde prophylaktisch und zur Behandlung von Wundinfektionen verabreicht. In einer weiteren Tabelle (Tab. V) sind die Wundinfektionen den prophylaktischen Fällen gegenübergestellt. Dort finden sich 34 Ergebnisse der Wundinfektionstherapie und 16 Ergebnisse der Prophylaxe. Als Breitbandantibiotikum wurde Ampicillin gegen grampositive und gramnegative Erreger eingesetzt.

Im Durchschnitt wurde Ampicillin in einer Dosis von 750 mg und 1,5 g verabreicht. Bei schweren Fällen wurde sie auf 2 g und 3 g erhöht, dreimal wurden 5 g gegeben. Die Behandlungsdauer erstreckte sich auf sieben Tage bzw. zwei Wochen, einmal 42 Tage. Dreimal wurde gleichzeitig Nitrofurantoin, bzw. Chloramphenicol oder Penicillin G + Dihydrostreptomycin appliziert.

Mit dieser Behandlung erzielten wir bei 48 von 61 Fällen einen Therapieerfolg (79%). Demgegenüber standen fünf Versager (8%) und sieben (11%) mäßige Erfolge. Ein Fall war nicht sicher beurteilbar.

Die Prophylaxe von 16 mit Ampicillin behandelten Patienten umfaßte solche mit komplizierten Brüchen und verschmutzten Weichteilverletzungen, teils mit Fieber. Dabei gab es nur ein mäßiges Resultat. Der Heilungsverlauf bei allen anderen Patienten war zufriedenstellend.

Gut waren auch unsere Erfahrungen mit Ampicillin in der Behandlung von Wundinfektionen. Unter 34 behandelten Fällen waren 26 positive Ergebnisse. Diesen standen fünf mäßige und zwei negative Resultate gegenüber. Das entspricht einem Er-

folg von 76%. Ein Fall war nicht zu beurteilen. An Bakterien waren bei diesen Infektionen hauptsächlich Staphylokokken beteiligt, dann Colibakterien und Enterokokken, in geringem Maße auch Proteus, Streptokokken, Staphylococcus albus, Klebsiella und Pseudomonas. Zu einem geringen Teil waren diese Entzündungen Mischinfektionen. Hierbei war die Erfolgsrate etwas niedriger als bei Entzündungen mit nur einem Erreger. (Tab. VI)

Der Vollständigkeit halber sollen noch sechs Affektionen der Atemwege aufgeführt werden, die als Komplikationen nach Operationen auftraten und sechs urologische Fälle. Bei ersteren war eine Emphysebronchitis therapieresistent, die anderen fünf Behandlungen verliefen erfolgreich. Bei den urologischen Erkrankungen wurde der Versuch gemacht, chronisch rezidivierende, therapieresistente Cystitiden und Cystopyelo-nephritiden zu heilen, nachdem schon andere Antibiotika und Chemotherapeutika keinen bleibenden Erfolg gebracht hatten. Bis auf eine vorübergehende Besserung in der Hälfte der Fälle war jedoch auch die Ampicillinbehandlung erfolglos.

Aus den Resistenzbestimmungen mit Ampicillin geht hervor, daß entsprechend den Literaturangaben die Penicillinasebildner, Pseudomonas pyocyanea und Klebsiella pneumoniae resistent sind. (Tab. III) Der größere Teil der untersuchten Colistämme war in vitro sensibel. Resistente Proteusstämmen wurden nicht gefunden, doch kann wegen des Fehlers kleiner Zahlen keine sichere Aussage darüber gemacht werden. Das Ergebnis entspricht jedoch den Angaben von Naumann (61). Hervorzuheben ist die gute Empfindlichkeit von Enterokokken. Hierbei wurde keine Resistenz und kein Therapieversager festgestellt. Dieses gute Ergebnis wird auch in der Literatur fast einhellig hervorgehoben.

Bei Staphylokokkus aureus war Ampicillin genauso, wenn nicht wirksamer als Penicillin G. Gut die Hälfte der untersuchten Stämme war Ampicillin gegenüber empfindlich. Entsprechend war die Therapie bei 15 von 19 Staphylokokkeninfektionen

erfolgreich. Nach unseren Untersuchungen kann das Ampicillin bis auf seine geringe Wirkung Staphylokokken gegenüber dem Chloramphenicol gleichgesetzt werden, verglichen mit Tetracyclin war die Wirkung ebenfalls gleich, eher etwas besser.

Nach unserer Beobachtung trat nach durchschnittlich sechstägiger Behandlung bei vier E.coli-Stämmen Resistenz auf. Die Tagesdosis lag zwischen 0,75 und 2,25 g. Es kann sich dabei um das gleiche Phänomen handeln, welches Turner (80) in vitro beobachtete: Nach anfänglicher Stase und Sphäroblastenbildung unter Ampicillingabe wächst E. coli nach einigen Tagen weiter und ist selbst durch enorm hohe Ampicillindosen nicht mehr zu hemmen.

Ampicillin wurde im allgemeinen gut vertragen. Zwei Urticariafälle nötigten jedoch zum Absetzen des Mittels. (3%) Bei beiden Fällen traten die Nebenwirkungen schon während der ersten Behandlungswoche auf. Hervorzuheben ist, daß die allergischen Reaktionen leichter Art waren, als sie nach parenteraler Gabe bei den klassischen Penicillinen vorkommen.

	Total	Erf.	mäß.	Vers.	Mischinfektion
Staphylococcus p. aureus	11	10	-	1	5
Streptococcus haemolyticus	-	-	-	-	3
Staphylococcus albus	-	-	-	-	1
Streptococcus faecalis	-	-	-	-	4
Escherichia coli	3	2	-	1	4
Bacterium proteus	-	-	-	-	3
Klebsiella pneumoniae	-	-	-	-	1
Pseudomonas pyocyanea	-	-	-	-	1
Steril	3	3	-	-	/
nicht getestet	8	7	1	-	/
Mischinfektionen	9	4	4	-(1)	/

Tabelle VI. Aufstellung der Erreger bei der Behandlung von Wundinfektionen mit Ampicillin. Ganz rechts die Zusammensetzung der Bakterien bei Mischinfektionen. () = nicht beurteilbar.

Kasuistik:

Bei einem 59-jährigen Patienten hatte sich nach Rektumamputation wegen eines Malignoms ein Abszeß im Operationsgebiet gebildet. Der Allgemeinzustand war stark reduziert. Es bestanden weiterhin Lungenmetastasen und der Verdacht auf Hirnmetastasen. Es wurden Bluttransfusionen gegeben. Die Laborwerte waren: 3,42 Mill. Erythrocyten, 82% Hb, 4000 Leukozyten mit geringer Linksverschiebung. Die BKS war 103/132. Ein Wundabstrich ergab pathogene hämolytische Staphylokokken. Proteus und Enterokokken, die gegen sämtliche herkömmlichen Antibiotika resistent waren, aber empfindlich gegen Ampicillin. Deshalb wurde der Abszeß unter Ampicillinschutz gespalten und noch zwei Wochen nachbehandelt. Nach der Operation kam es zu einem kurzzeitigen Temperaturanstieg auf 39°, worauf sich die Temperatur schnell wieder normalisierte. Die bakteriologischen Kontrollen waren frei von pathogenen Keimen. Während der Behandlung wurden keine toxischen und allergischen Reaktionen festgestellt. Im weiteren Verlauf wurde das Krankheitsgeschehen jedoch ganz durch die Grundkrankheit bestimmt und es gelang nicht, den infausten Verlauf aufzuhalten.

D. Zusammenfassung

Die Bedeutung von halbsynthetischen Penicillinen bei chirurgischen Erkrankungen wurde an Propicillin, Oxacillin und Ampicillin untersucht. Die drei Antibiotica wurden bei zusammen 249 Patienten angewandt. Auf Grund unserer Untersuchungen stellten wir eine hohe Wirksamkeit des Propicillins Staphylokokken gegenüber fest. Sie lag beträchtlich über derjenigen der klassischen Penicilline. Diese Wirkung gegen Staphylokokken wurde noch bei weitem durch Oxacillin übertroffen, welches bei penicillin-G-resistenten Staphylokokken eine sehr hohe Erfolgsrate erzielte und somit auch als spezifisch wirkendes Antibiotikum beim Staphylokokkenhospitalismus Anwendung finden kann. Die Aktivität des Ampicillins war gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern gut, doch bei Staphylokokken geringgradiger als die des Propicillins. Es kann als Breispektrumantibiotikum bezeichnet werden.

Unsere Ergebnisse bestätigen, daß durch die orale Applikation eine klinische Wirkung eintritt, die eine orale Penicillintherapie rechtfertigt, sofern hoch genug dosiert wird und ein Sicherheitsfaktor für individuelle Resorptionsschwankungen eingesetzt wird.

Es besteht eine partielle Kreuzresistenz zu den übrigen Penicillinen.

Die Verträglichkeit der drei untersuchten Penicilline war gut. Toxische Erscheinungen wurden nicht, Unverträglichkeitserscheinungen nur selten beobachtet. Die Anwendung bei Penicillinallergikern ist kontraindiziert, sofern das Antigen in der Penicillinverbindung selbst liegt (6-APS). Durch die Einführung wurde die Resistenzlage für die übrigen Antibiotica an unserer Klinik eindeutig gebessert.

Auf Grund der großen Wirksamkeit und geringen Toxizität sind die halbsynthetischen Penicilline eine Bereicherung in der Behandlung chirurgischer Erkrankungen.

E. Literaturverzeichnis

1. Acrad, P.
und Mitarb. Brit. Journ. Pharmac. 18, 356 - 369
(1962) Nr. 2
2. Auhagen, E.
und Mitarb. Arzneimittelforschung 12, 751 - 781
(1962)
3. Auhagen, E.
und Mitarb. Arzneimittelforschung 12, 781 - 791
(1962)
4. Auhagen, E.
und Mitarb. Arzneimittelforschung 12, 791 - 803
(1962)
5. Auhagen, E.
und Walter, A.M. Arzneimittelforschung 12, 733 (1962)
6. Ayliffe, G.A.J.
und Mitarb. Brit. Med. Journ. 1641 - 1645 (1962) II
7. Barber, M.
und Mitarb. Brit. Med. Journ. 1 1159 - 1164 (1962)
8. Batchelor, F.R.
und Mitarb. Nature 183, 257 - 288 (1959)
9. Baudens, J.G. und
Mitarb. Ann. Inst. Pasteur 103, 335 - 344
(1962) Nr. 3
10. Bauer, K.
und Mitarb. Arzneimittelforschung 12, 733 - 750
(1962)
11. Behrend, O.K. Journ. Biolog. Chem. 155; 771, 793,
809 (1958)
12. Berker, F.J.H. Napp Deutsch.Med. Wschr. (1953) 470
13. Branch, A.
und Mitarb. Canad. Med. Ass. Journ. 86, 97 (1962)
14. Brumfitt, W.
und Mitarb. Lancet 1, 130 - 133 (1962) Nr. 7221
15. Brumfitt, W.
und Mitarb. Brit. J. Clinic. Pract. 16 (1962)
Nr. 4
16. Cook, M.E.M.
und Mitarb. Practitioner 188, 125 - 127 (1962)
17. Crone-Münzenbrock, A. 80. Tagung f. Chirurgie, Vortrag (1962)
18. Croydo, E.A.P. Med. Hyg. 20, 966 (1962) Nr. 573

19. Diefenbach, B. und Mitarb. Arzneimittelforschung 12, 751 - 781 (1962)
20. Doyle, F.B. und Mitarb. Journ. Chem. Soc. 1440 (1962)
21. Edgar, J.A. Practitioner 189, 212 - 214 Nr. 1130
22. Editorial Antib. Chemother N.Y. 11, 747 - 748 (1961)
23. Editorial Brit. Med. Journ. I, 1190 - 1191 (1962) Nr. 5286
24. Editorial Canad. Med. Assoc. J. 85, 498 - 499 (1961) Nr. 9
25. Editorial N. England J. Med. 256, 393 - 394 (1961) Nr. 8
26. Finegold, S.M. und Mitarb. Conference New York, 11. Oktober
27. Geraci, J.E. und Mitarb. Proc. Mayo Clinic 37, 137 - 149 (1962)
28. Geraci, J.E. und Mitarb. Conference New York, 11. Oktober 1961
29. Germer, W.D. Ärztl. Praxis XV. Jahrgang, Nr. 10, 533, 573 - 576 (1963)
30. Gourevitch und Mitarb. Antib. Chemother. N. Y. 11, 780 - 789 (1961)
31. Grant, I.W.B. und Mitarb. Brit. Med. J. II, 482 - 483 (1962) Nr. 5302
32. Griffith, R.S. und Mitarb. Antimicr. Agents Chemother. 713 (1962)
33. Griffith, L.S. und Ostrander, W.E. Antim. Ag. Chemth. 594 - 599 (1961)
34. Gross, W. und Mitarb. Münch. Med. Wschr. 104, 2340 - 2341 (1962) Nr. 48
35. Haas, F. Pharm. Rundschau 4, 141 (1962)
36. Howie, J.W. Lancet I, 1137 - 1140 (1962) Nr. 7240
37. Hughes, H. Practitioner 188, 808 - 812 (1962)
38. Janke, D. Zschr. Haut u. Geschlkr. Band 23, Heft 9, 279 - 330 (1962)

39. Janke, D. Zschr. Haut u. Geschlkr. 33, 398 - 401 (1962)
40. Kaufmann, W. und Mitarb. Naturwissenschaft 47, 474 (1960)
41. Kaupp, H.A. und Mitarb. Clinic. Research 10, 191 (1962) Nr. 2
42. Kienitz, M. Arzneimittelforschung 12, 791 - 807 (1962)
43. Kienitz, M. Arzneimittelforschung 12, 781 (1962)
44. Kirby, W.M.M. und Mitarb. J. Amer. Med. Ass. 181 (1962) Nr. 9 739 - 744
45. Knudsen, E.T. und Mitarb. Brit Med. J., 198 - 200 (1961) Nr. 5264
46. Lechner, F. Antibiotica und Chemotherapie 8, 297 - 301 (1962)
47. Leduc, A. und La Fontaine, J. Canad. Med. Ass. J. 86, 101 (1962)
48. Legler, F. Arzneimittelforschung 12, 890 (1962)
49. Lick, R.F. und Linzenmeier, G. 80. Tag. f. Chir. Vortrag (1963)
50. Mac Gregor, G.A. Lancet II, 993 (1962) Nr. 7263
51. Maddock, C.R. Lancet I, 918 (1962)
52. Marshall, B.Y. Practitioner 188, 120 - 121 (1962)
53. Maurer, G. Langenb. Arch. u. Dtsch. Zschr. Chir. 287, 80 (1957)
54. Maurer, G. Münch. Med. Wschr. 100, Jhrg. 44, 1681 - 1689
55. Maurer, G. Antib. Annual, 705 - 709 (1959/1960)
56. Maurer, G. 80. Tagung f. Chirurgie, Vortrag (1963)
57. Meyer-Rohn, J. Dtsch. Med. Wschr. 87, 1724 (1962)
58. Meyer-Rohn, J. Ther. d. Gegenw., Heft 8, 391 - 399 (1962)
59. Morrison, J.K. und Mitarb. Chemotherapie (Basel) 5, 15 - 24 (1962)

60. Nagley, M. Lancet I, 851 (1962)
61. Naumann, P. Arzneimittelforschung 12, 984 - 992 (1962)
62. Naumann, P. Arzneimittelforschung 12, 751 - 781 (1962)
63. Cedegaard, K. Brit. Med. J., 645 (1962) Nr. 5278
64. Pendower, J.E.H. Practitioner 189, 65 - 67 (1962) Nr. 1129
65. Rogers, H.G. und Mitarb. Biochem J. (London) 84, 299 - 303 (1962)
66. Rolinson, G.N. und Mitarb. Brit. Med. J. II, 191 - 196 (1961)
67. Rutenburg, A.M. und Mitarb. Antim. Ag. Chemther. 748 - 756 (1961)
68. Rutenburg, A.M. und Mitarb. New Engl. J. Med. 266, 15: 755 - 759 (1962)
69. Scherer, H. Med. Monatsschr. 6, 383 - 388 (Juni 1962)
70. Schofield, P.B. Practitioner 188, 115 - 119 (1962)
71. Scholtan, W. und Schmid, J. Arzneimittelforschung 12, 733 - 750 (1962)
72. Seneca, H. und Mitarb. Am. J. Med. 32, 56 - 63 (1962) Nr. 1
73. Simon, H.J. und Mitarb. Ann. Int. Med. 57, 335 - 343 (1962) Nr. 3
74. Simon, H.J. und Mitarb. Ann. Int. Med. 57, 344 - 362 (1962) Nr. 3
75. Spitzky, K.H. Mkurse. ärztl. Fortb. 12, 307 - 309 (1962) Nr. 6
76. Stewart, G.T. und Mitarb. Lancet I, 509 - 510 (1962) Nr. 7228
77. Stewart, G.T. und Mitarb. Brit. J. Pharm. 17, 414 - 419 (1961) Nr. 3
78. Stewart, G.T. und Mitarb. Brit. Med. J. II, 200 - 206 (1961) Nr. 5246

79. Trafford, J.H. Lancet I, 987 - 990 (1962) Nr. 7230
80. Turner, T.D. J. Pharm. Pharmacol. 14, 395 - 396
und Mitarb. (1962)
81. Vinnicombe, J. Lancet I, 1186 (1962) Nr. 6240
82. Vogelsang, Th. M. Acta path. microbiol. scand. 33, 294,
301 (1953)
83. Wallmark, G. Svenska Läk.Tidn. 59, 2072 - 2183
(1962) Nr. 28
84. Wallmark, G. Arch. Int. Med. 110, 787 - 793 (1962)
Nr. 5
85. Walter, A. 80. Tagung Chir., Vortrag (1963)
86. White, A.C. Am. J. Med. Sc. 234, 202 - 208
und Mitarb. (1962) Nr. 2
87. Weuta, H. Sonderdruck aus: Arzneimittelforschung
12, 751 - 781 (1962) S. 58 - 63
88. Williamson, G.M. Lancet I, 847 - 850 (1961)
89. Zylka, W. Arzneimittelforschung 12, 791 - 807
und Mitarb. (1962)

F. Lebenslauf

Ich, Eckhard Horstmann, wurde am 16.7.1938 als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Ferdinand Horstmann und seiner Ehefrau Brigitte, geb. Dix, in Münster/Westf. geboren.

Meine Kindheit und Jugendzeit verlebte ich in Halle/Westf., wo ich von Herbst 1944 bis Ostern 1949 die Volksschule und von Ostern 1949 bis Ostern 1952 die Mittelschule besuchte. Anschließend wechselte ich auf das Staatlich - Städtische Gymnasium in Bielefeld über, wo ich am 12.3.1959 die Reifeprüfung ablegte. Die Gymnasialzeit war von September 1955 bis September 1956 unterbrochen durch ein Jahr auf der Episcopal Academy in Philadelphia/USA.

Im Sommerhalbjahr 1959 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen, wo ich am 6.4.1960 das Vorphysikum und am 14.10.1961 das Physikum bestand. Das erste klinische Semester führte mich nach München, das zweite nach Lausanne/Schweiz, das dritte an die Sorbonne in Paris. Die letzten drei klinischen Semester studierte ich in München, wo ich am 24. Februar 1965 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit dem 1. Mai dieses Jahres arbeite ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik links der Isar.

München 1965

Eckhard Horstmann

